Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *R. Schuppli*

# Experimentelle Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung von Trihydroxyaethyl-Rutosid (Venoruton $P_4$)

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Zvi ZUKERMAN

von Haifa / Israel

1966

19 67

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. *R. Schuppli*.

Tag der Promotion: 11. Februar 1966.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Sonderdruck aus «Dermatologica» Vol. 134, No. 3 (1967)

Dermatologica *134:* 177–186 (1967)

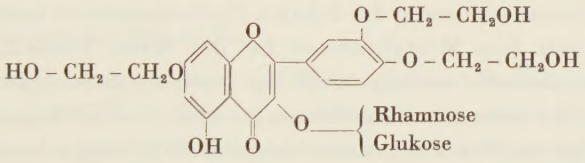
Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel, Schweiz
(Vorsteher: Prof. Dr. *R. Schuppli*)

# Experimentelle Untersuchungen über die Strahlenschutzwirkung von Trihydroxyaethyl-Rutosid (Venoruton $P_4$)

Von Zvi Zukerman

Die Notwendigkeit, eine Prophylaxe gegen Strahlenschäden zu finden, hat zu vielen Untersuchungen über die Wirkung verschiedener chemischer Stoffe Anlass gegeben.

Nach *Bacq* [3], *Melching und Langendorff* [32] ist die Voraussetzung für eine Schutzwirkung die, dass sich der betreffende Stoff in genügend hoher Menge während der Bestrahlung im Körper befindet. Alle bis heute untersuchten Substanzen haben keine Schutzwirkung, wenn sie *nach* der Bestrahlung gegeben werden. Da im Mechanismus des Strahlenschutzes die Kapillaren einen möglichen Faktor darstellen, interessierte uns die Wirkung von Trihydroxyaethylrutosid (THR)




Die Flavonglykoside (Citrin, «Vitamin P», Bioflavonoide) sind Stoffe, die erstmals von *Szent-Györgyi* 1936 [17, 43] aus Zitrusfrüchten isoliert wurden. Dazu gehört die Gruppe der Flavonöle mit dem Hesperidin und Rutin als den bekanntesten Wirkstoffen des «Vitamin P», wobei vor allem Rutin eine Heilwirkung bei Kapillarfragilität und -permeabilität entfaltet [17, 4, 44]. Es wird als gefässabdichtendes Mittel bei chronischer Veneninsuffizienz mit hartnäckigen Ödemen und Schwangerschaftsvarizen [37] verwendet. Die bisherigen Forschungsergebnisse sind noch voller Unsicherheiten und Widersprüche [4, 23, 26, 6, 38, 39, 24, 22, 7, 15, 44, 2]. Die Entwicklung des THR ermöglichte, einen hochgradig wasserlöslichen, praktisch atoxischen Wirkstoff mit guter Verträglichkeit in die Therapie einzuführen.

Die pharmakologischen Daten über Flavonoide sind vor allem in der Monographie von *Böhm* [5, 8, 9] zusammengestellt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch unbekannt.

Die Wirkung der P-Faktoren bei Bestrahlung mit ionisierenden Strahlen ist bereits mehrfach untersucht worden: *Griffith et al.* [21] beobachteten als erste im Tierversuch eine raschere Abheilung der durch lokale Applikation von 2385 r gesetzten

Hautschäden bei Ratten unter Rutinschutz. *Arons et al.* [2], *Sokoloff et al.* [38, 39, 40, 41], *Rekers et al.* [35], *Cohen et al.* [11], *Clark* [7, 8, 9, 10] fanden Strahlenschutzeigenschaften im Tierversuch, sowie am Menschen: einen lokalen protektiven Effekt an Hautkapillaren, eine Herabsetzung der Mortalität von 80% auf 40% [40] bzw. von 72% auf 24% [2]. *Hartweg* [24] konnte am Knochenmark bei Ratten einen guten Strahlenschutzeffekt erzielen, dazu auch eine günstige Beeinflussung der Strahlenreaktion der Lungen durch die Gabe von Rutin [23]. *Kärcher* [26] fand einen Schutzeffekt durch Rutin auf die Leber und den Darm vermutlich durch eine Stoffwechselwirkung. Ohne Erfolg blieben dagegen die Versuche von *Haley und Mann* [22], sowie von *Dauer und Coon* [15]. Nach *Clark und Mackay* [8, 9] ist bei Ratten und Mäusen keine Strahlenschutzwirkung zu beobachten. Auch andere Autoren [12, 13, 27, 33] sprechen den P-Faktoren jegliche strahlenschützende Eigenschaft ab. Wir prüften die Strahlenschutzwirkung von THR mit zwei Methoden an lokal bestrahlten Meerschweinchen und Kaninchen.

## *Methode I*

Als Mass des Schutzeffektes diente die Epilation (*Maggiora* [29]), ein Test, bei welchem die Resultate zwei Wochen nach der Bestrahlung leicht makroskopisch ausgewertet werden können [28].

Für vergleichende strahlenbiologische Studien sind Meerschweinchen deshalb geeignet, weil sich jedes Haar selbständig und unabhängig von den umgebenden entwickelt [1, 6, 14, 16, 18, 28, 34, 42]. Vergleichende Untersuchungen von *Maggiora* [28] zeigten grosso modo eine Übereinstimmung des lokalen Epilationstestes beim Meerschweinchen mit dem Mortalitätstest bei der Maus. Diese Übereinstimmung ist deshalb wichtig, weil der Epilationstest beim Meerschweinchen viel einfacher auszuführen ist und die Todesursache bei Mäusen komplexer Natur ist, wodurch die Beurteilung schwierig ist.

### *Methode:*

In Anlehnung an das Vorgehen von *Maggiora* [29, 30] rasierten wir zunächst das zu bestrahlende Hautfeld und behandelten es zusätzlich mit dem Depilatorium 524 der CIBA. Wir bestrahlten die linke Flanke unter folgenden Bedingungen: Feld von 2 cm Durchmesser, 55 kV, 10 mA, 0,75 Al Filter, FHD 15 cm, Apparatur Müller R. T. 100. 24 Stunden nach der Bestrahlung der linken Flanke wurde die zu prüfende Substanz* intraperitoneal injiziert und unmittelbar darauf die rechte Flanke unter den gleichen Bedingungen bestrahlt. Zu Vergleichszwecken bestrahlten wir beidseits je ein Feld mit 800 r und mit 1200 r. Nach 10–14 Tagen wurden die Felder kontrolliert. Je 2 Meerschweinchen erhielten 250 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg, 1 g/kg bis 5 g/kg Venoruton (siehe Fig. 1) intraperitoneal. Fig. 1 zeigt das Ausmass der Epilation vor und nach Applikation von THR in Prozenten.

---

* Venoruton wurde uns in Form von Kapseln 400 mg und in 20%iger Lösung von der Firma Zyma S.A., Nyon, in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

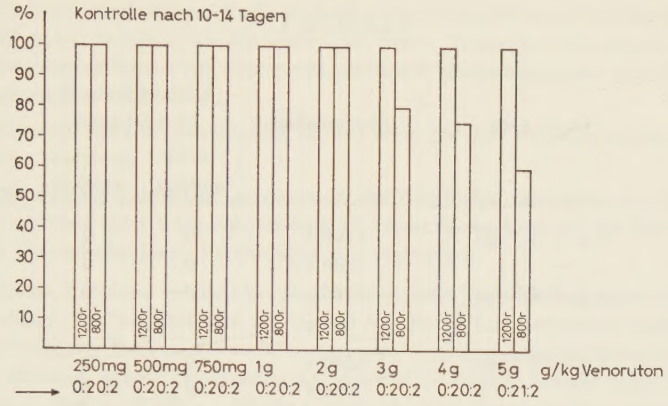



*Fig. 1*

Es wurde weiter versucht, einen Schutzeffekt des Venorutons bei *wiederholter* Applikation nachzuweisen. Es wurde 3–4mal in Intervallen von 24 Stunden intraperitoneal injiziert, auch hier in verschiedener Menge. 5 Minuten nach der dritten Venorutonapplikation wurde die linke Flanke mit 1200 r und 800 r bestrahlt, nach der vierten Venorutonapplikation wurde dann die rechte Flanke in gleicher Weise bestrahlt. Zur Kontrolle wurden zu gleicher Zeit Tiere ohne Venorutonschutz bestrahlt.

Die Versuchsanordnung und Resultate sind in Tabelle I zusammengestellt.

*Diskussion der Ergebnisse*

Im Vergleich zu anderen im Epilationstest als wirksam bekannten strahlenschützenden Substanzen wie z. B. Serotonin [25] und seinen Derivaten, zeigte THR im gleichen Test fast keine Schutzwirkung. Nur bei sehr hohen Dosen von 4–5 g (Fig. 1), einmal auch bei 2 g/kg (Tab. I) zeigte sich eine minimale Schutzwirkung, und dies nur bei 800 r.

Die Substanz erzeugt also keinen Schutz. Zudem schliessen die extrem hohen Dosen die Verwendung am Menschen aus. Es bleibt dabei die Frage offen, ob eine langdauernde Verabreichung von Venoruton in hohen Dosen und nachfolgender einmaliger oder fraktionierter lokaler Bestrahlung in kleinen Dosen einen Schutzeffekt ausüben kann [31].

*Methode II*

*Schuppli und Wagener* [36] gelang es, Schädigungen des Hautorgans durch Röntgenstrahlen sehr kurzfristig nachzuweisen. Vor einer Bestrahlung wird ein Farbstoff, Trypanblau, intravenös bei

TABELLE I

| Dosis g/kg | Epilationsdosis | Kontrolle nach 10–14 Tagen | |
|---|---|---|---|
| | | nicht epiliert | epiliert |
| 2 g × 3 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 0 | 2 |
| 2 g × 4 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 1 | 1 |
| 3 g × 3 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 0 | 2 |
| 3 g × 4 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 0 | 2 |
| 4 g × 3 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 1 | 1 |
| 4 g × 4 Tage | 1200 r | 0 | 2 |
| | 800 r | 1 | 1 |
| Kontrolltiere | 1200 r | 0 | 4 |
| | 800 r | 0 | 4 |

Kaninchen und Meerschweinchen injiziert. 5–8 Minuten nach der Bestrahlung tritt eine deutliche begrenzte Blaufärbung des Bestrahlungsfeldes ein. Da diese Reaktion eine Schädigung der Hautkapillaren durch Röntgenstrahlung anzeigt, interessierte es uns, ob sich damit eine Schutzwirkung des gefässaktiven THR nachweisen lässt.

### *Methode*

1. In Anlehnung an das Vorgehen von *Schuppli und Wagener* [36] wurden 3–4 kg schwere, ausgewachsene, weisse Kaninchen beiderlei Geschlechts am Körper zirkulär zwischen den Vorder- und Hinterläufen elektrisch rasiert und zusätzlich mit Depilatorium 524 CIBA behandelt. Anschliessend wurden die Tiere mit 15 mg/kg Nembutal narkotisiert und erhielten daraufhin in die Ohrvene durch die noch liegende Kanüle 20 mg/kg Trypanblau. Nach 5 Minuten wurden die Tiere bestrahlt (100 kV ohne Filter, Stufe 8, 15 cm FHD, Apparatur Müller R. T. 100) in Oberflächendosen von 2500 r, 5000 r, 10 000 r, 15 000 r, 20 000 r. 10 Minuten nach der Röntgenbestrahlung wurde Venorutonlösung 20% intraperitoneal injiziert. 5–10 Minuten später wurde erneut Trypanblau 5 mg/kg injiziert und auf einem zweiten Testfeld die Tiere erneut bestrahlt. Es wurden Mengen von 3, 4, 5 g/kg Venoruton gegeben.

2. 3–4 kg schwere Kaninchen wurden mit Venoruton in Mengen von 1 und 2 g/kg intraperitoneal an 4 aufeinanderfolgenden Tagen vorbehandelt. Am 4. Tag wurden

die Tiere nach vorgängigem Rasieren narkotisiert. Anschliessend wurde 20 mg/kg Trypanblau i.v. injiziert. 15 Minuten nach der 4. Venorutongabe intraperitoneal wurde in gleicher Weise mit 2500 r bis 20 000 r röntgenbestrahlt und die Blaufärbungsreaktion beobachtet.

Als Kontrolle dienten Kaninchen, die bei sonst gleicher Versuchsanordnung kein Venoruton erhielten.

Bei allen diesen Versuchen wurde ausser der Blaufärbungsreaktion das Verhalten der bestrahlten Felder während weiteren 30 Tagen beobachtet und die lokale Reaktion auf die verschiedenen Strahlungsdosen registriert.

3. Gleiche Versuche wurden bei Meerschweinchen (Durchschnittsgewicht 350 g) durchgeführt. Sie wurden mit 15 mg/kg Nembutal intraperitoneal narkotisiert. Nach Eintritt der Narkose (etwa 20 min) wurde Venoruton intraperitoneal injiziert und 10 Minuten später Trypanblau intrakardial 20 mg/kg. Darauf wurden Felder mit 2500 r, 5000 r, 10 000 r – 20 000 r bestrahlt. Je 2 Tiere erhielten Venoruton in Dosen von 1–6 g/kg an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, am 4. Tag wurde bestrahlt. Als Kontrolle dienten unbehandelte Meerschweinchen.

*Ergebnisse und Diskussion*

Die Trypanblaureaktion beim Kaninchen trat in jedem Fall auf – bei Kontrolltieren sogar bei 2500 r – zeigte aber quantitative Unterschiede in der Farbintensität. Bei den vorbehandelten Tieren mit nur einmaliger Venorutongabe war nur ein leichter Unterschied gegenüber den Kontrolltieren zu sehen, nämlich fast gleiche Blaufärbung 4–6 Minuten nach der Bestrahlung. Bei den wiederholt mit Venoruton vorbehandelten Tieren zeigte die Blaureaktion dagegen eine ziemliche Verzögerung, d. h. sie trat erst 15–20 Minuten nach der Bestrahlung auf. Zudem war die Blaufärbung auch bei den hohen Strahlendosen fleckförmig und nicht homogen, aber auf das Bestrahlungsfeld begrenzt. Bei Dosen von 2500 r und 5000 r trat überhaupt keine Verfärbung auf. Es scheint somit, dass längere Applikation von Venoruton in hohen Dosen einen Schutz erzeugt (siehe Tabelle II).

Die Kontrolle der bestrahlten Felder über 30 Tage (siehe Fig. 2 und 3) zeigte einen günstigen Effekt in bezug auf die Heilung der strahlengeschädigten Haut bei 5000 r. Bei 2500 r zeigte sich ungefähr der gleiche Verlauf wie bei den Kontrolltieren. Bei grösseren Strahlendosen war kein Heilungseffekt zu sehen, auch bei hohen Dosen von Venoruton nicht. Daraus ergibt sich, dass sehr hohe Dosen von Venoruton, über lange Zeit gegeben, notwendig sind, um die Strahlenschäden der Haut zu beeinflussen. Da keine genaue Korrelation zwischen Blaufärbungsreaktion und günstiger Heilungstendenz besteht, ist anzunehmen, dass die kapillarpermeabilitätsbeeinflussenden Ei-

TABELLE II

*Versuche am Kaninchen*

| | 3 g/kg $P_4$ | Kontrolle | 4 g/kg $P_4$ | Kontrolle | 5 g/kg $P_4$ | Kontrolle | 1 g/kg $P_4$ ×4 Tage | 2 g/kg $P_4$ ×4 Tage | Reine Kontrollen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trypanblaureaktion Zeitliches Auftreten | nach 5–8 min | nach 5–8 min | nach 10–12 min | nach 8 min | nach 10–12 min | nach 8 min | nach 15–20 min | nach 40 min | nach 5–8 min |
| Quantitatives Auftreten: | | | | | | | | | |
| 2 500 r | ++ | ++ | ++ | ++ | + | ++ | — | — | ++ +++ |
| 5 000 r | ++ | +++ | ++ | +++ | ++ | +++ | — | + nach 40 min | ++ +++ |
| 10 000 r | +++ | +++ | ++ | +++ | ++ | ++++ | ++ | + nach 15–20 min | +++ ++++ |
| 15 000 r | +++ | +++ | ++++ | ++++ | +++ | +++ | ++ | ++ nach 15–20 min | +++ ++++ |
| 20 000 r | ++++ | ++++ | ++ | +++ | +++ | ++++ | +++ | +++nach 15–20 min | +++ ++++ |

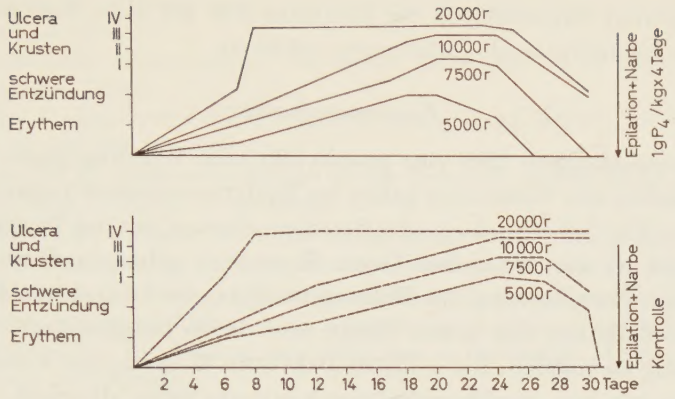



*Fig. 2*

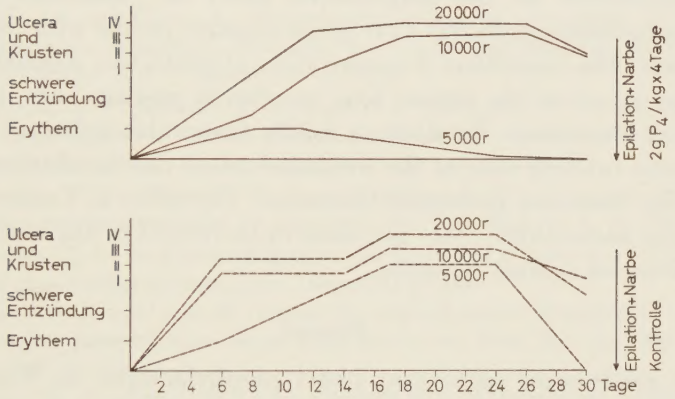



*Fig. 3*

genschaften des Venorutons nicht identisch sind mit dem Mechanismus des Strahlenschutzes selbst.

Bei den entsprechenden Versuchen am Meerschweinchen waren die Ergebnisse der Blaufärbungsreaktion nach der Bestrahlung je nach Höhe der Venorutondosis widersprechend und erlauben keine Schlüsse. Die grosse Sterblichkeit der Tiere innerhalb kurzer Frist nach der Bestrahlung, unabhängig von der Höhe der Venorutongaben, verunmöglicht eine Beurteilung.

Unterschiedliches Tiermaterial, die verschiedenen Mengen des Schutzstoffes und die unterschiedliche Bestrahlungstechnik lassen die

divergenten Ergebnisse in der Literatur [28, 40] über Bioflavonoide als strahlenschützende Substanzen erklären.

*Zusammenfassung*

Untersuchungen über eine prophylaktische Wirkung gegen Strahlenschäden mit Venoruton gaben im Epilationsversuch negative Resultate. Ein Sofortnachweis des Strahlenschutzes mit der Trypanblaureaktion ist nur mit hohen Dosen Venoruton gelungen. Eine leichte günstige Beeinflussung der Heilungstendenz von bestrahlten Feldern ist ebenfalls nur mit hohen Dosen und durch langdauernde Verabreichung zu erzielen. Die gefässabdichtende Wirkung des Venorutons scheint mit dem Strahlenschutzmechanismus nicht identisch zu sein.

*Summary*

Experiments on the prophylactic effect of Venoruton against lesions caused by radiation have given negative results with the epilation test. The immediate demonstration of protection against radiation by means of the trypan blue reaction is positive only with big doses of Venoruton. Similarly, a mildly favourable influence on the tendency towards cure of the irradiated zones can be obtained only with big doses and prolonged treatment. The effect of Venoruton on vascular permeability does not seem to be related to the mechanism of protection against radiation.

*Résumé*

Les expériences concernant l'effet prophylactique du Venoruton contre les lésions radiologiques ont donné des résultats négatifs après le test de l'épilation. La mise en évidence immédiate de l'effet radioprotecteur au moyen de la réaction au bleu de trypan n'est positive qu'avec l'emploi de hautes doses de Venoruton. De même, une légère influence favorable sur la tendance à la guérison des zones irradiées ne peut être obtenue qu'avec de fortes doses et un traitement prolongé. L'effet du Venoruton sur la perméabilité vasculaire ne semble pas être en relation avec le mécanisme de la radioprotection.

*Literatur*

1. *Argyris, T. S.:* The relationship between the hair growth cycle and the response of mouth skin to X-irradiation. Amer. J. Anat. *94:* 439–471 (1954).
2. *Arons, I.; Freeman, J.; Sokoloff, B.* and *Eddy, W. H.:* Bio-flavonoids in radiation injury. Brit. J. Radiol. *27:* 642 (1954).

3. *Bacq, Z. M.* und *Alexander, P.:* Grundlagen der Strahlenbiologie, p. 311 (Thieme, Stuttgart 1958).
4. *Beckman, K.:* Pharmacology. The nature, action and use of drugs, p. 658 (Saunders, 1961).
5. *Böhm, K.:* Die Flavonoide. Arzneimittelforsch. *1959*, pp. 539, 647, 778; id. *1960*, pp. 54, 139, 188, 468, 547.
6. *Chase, H. B.:* Radioactive damage to cells dependent on their tissue environment. Brit. J. Radiol. *31:* 65 (1958).
7. *Clark, W. G.; Uncapher, R. P.* and *Jordan, M. L.:* Effect of flavonoids (vitamin P) on mortality from total body Roentgen irradiation. Science *108:* 629 (1948).
8. *Clark, W. G.* and *Mackay, E. M.:* Effect of flavonoids (vitamin p-like) substances on histamine toxicity, anaphylactic shock, histamine enhanced capillary permeability to dye, and bleeding time: with data on the toxicity of flavonoids. J. Allergy *2:* 133 (1950).
9. *Clark, W. G.* and *Mackay, E. M.:* The absorption and excretion of rutin and related flavonoid substances. J. amer. med. Ass. *143:* 1411–1414 (1950).
10. *Clark, W. G.:* Physiology and metabolism of flavonoid pigments (vitamin P). Amer. J. Physiol. *159:* 564 (1949).
11. *Cohen, A.* and *Cohen, L.:* Experimental evaluation of systemic medication (cysteamine, menadione, flavonoids and corticoids). Modifying reactions to radiotherapy. Brit. J. Radiol. *32:* 18 (1959).
12. *Cronkite, E. P.; Eltzholtz, D. C.; Sipe, C. R.; Chapman, W. H.* and *Chambers, F. W. jr.:* Failure of rutin to decrease the mortality of acute ionizing radiation illness in mice. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *70:* 125–128 (1949).
13. *Cronkite, E. P.; Chapman, W. H.* and *Chambers, F. W.:* Failure of a flavoid to reduce radiation mortality in mice. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *76:* 282 (1951).
14. *Daehler, P. E.:* Strahlenschädigungen der Haut. Ein Bericht über 52 Fälle von Röntgenschädigung; med. Diss. Düsseldorf (1958).
15. *Dauer, M. J.* and *Coon, M.:* Failure of rutin and related flavonoids to influence mortality following acute whole body irradiation. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *79:* 702–707 (1952).
16. *Faber, B.:* Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Protrahierung und Fraktionierung. Acta radiol., Stockh. *20:* 170–171 (1939).
17. *Fiser, F.* and *Fiser, M.:* Organic chemistry, pp. 822–823 (Reinhold, 1956).
18. *Flesh, P.:* Physiology and biochemistry of the skin, pp. 605–634 (University Press, Chicago 1954).
19. *Geary, J. R.:* Effect of roentgen rays during various phases of the hair cycle of the albino rat. Amer. J. Anat. *91:* 51–106 (1952).
20. *Griffith, J. Q.; Concu, J. F.* and *Lindauer, M. A.:* Effect of rutin on increased capillary fragility in man. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *55:* 228 (1944).
21. *Griffith, J. Q.; Anthony, E.; Pendergrass, E. P.* and *Perryman, R.:* Effect of rutin on recovery time from radiation injury in rats. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *64:* 332 (1947).
22. *Haley, J.* and *Mann, S.:* Inability of flavonoids to modify Roentgen ray irradiation mortality in Guinea pigs. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *81:* 665–667 (1952).
23. *Hartweg, H.* und *Lemanczyk, D.:* Experimentelle Untersuchungen zur Frage des chemischen Strahlenschutzes der Lunge. Röntgenfortschritte *99:* 818–821 (1963).

24. *Hartweg, H.:* Hämatologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung. 3. Mitt.: Die Wirkung von Rutin auf den Ablauf der Strahlenreaktion. Strahlentherapie *102:* 305 (1957).
25. *Hobi, H.:* Experimentelle Untersuchungen über Strahlenschutzwirkung am Meerschweinchen. Dermatologica, Basel *127:* 436–438 (1963).
26. *Kärcher, K. H.:* Prüfung der Strahlenschutzwirkung verschiedener Substanzen mit Hilfe enzymatischer und histo-chemischer Untersuchungen. Strahlentherapie *121:* 86–95 (1963).
27. *Kohn, H. I.; Robinette, P. W.* and *Copp, M. N.:* Rep. Atom Energy Document No. 2176. Techn. Inform., Oak Ridge. June 7 (1948). Zit. in *Dauer and Coon.*
28. *Lozeron, H.* and *Maggiora, A.:* A propos of chemical radioprotection. Dermatologica, Basel *131:* 28–41 (1965).
29. *Maggiora, A.:* L'épilation par rayons X chez le cobaye (doses fractionnées avec intervalles de 6, 12 et 24 h). De l'hyperpigmentation par rayons X chez le cobaye. Dermatologica, Basel *123:* 367–369 (1961).
30. *Maggiora, A.:* Die Schutzdauer des Serotonins verglichen mit dem Epilationseffekt beim Meerschweinchen. Dermatologica, Basel *124:* 385–388 (1962).
31. *Maggiora, A.:* Serotonin and local effect of X-rays. The protective effect of repeated injections of serotonin. Dermatologica, Basel *130:* 12–16 (1965).
32. *Melching, H. J.* und *Langendorff, M.:* Das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin als wirksame Strahlenschutzsubstanz. Naturwissenschaften *44:* 377 (1957).
33. *Patt, H. M.; Swift, M. N.* and *Thyll, E. B.:* Atomic Energy Commission Document No. 2024–G, Technical Information Division, Oak Ridge, August (1947).
34. *Rausch, L.; Breitling, G.* und *Unger, E.:* Tierexperimentelle, histologische und dosimetrische Untersuchungen über einfache strahlenbiologische Modelle und ihre praktische Anwendung. Strahlentherapie *115:* 411–412 (1961).
35. *Rekers, P. E.* and *Field, J. B.:* Control of haemorrhagic syndrome and reduction in X-irradiation mortality with a flavonone. Science *107:* 16–17 (1948).
36. *Schuppli, R.* und *Wagener, H.-H.:* Untersuchungen zur Frage des Sofortnachweises biologischer Wirkungen von Röntgenstrahlen. Dermatologica, Basel *129:* 271–279 (1964).
37. Schweizerischer Medizinalkalender 1966, p. 298.
38. *Sokoloff, B.; Redd, J. H.* and *Eddy, W. H.:* The biological activity of a flavonoid (vitamin P) compound. J. clin. Invest. *30:* 395 (1951).
39. *Sokoloff, B.; Redd, J. B.* and *Dutcher, R.:* Vitamin P protection against radiation. Science *112:* 112 (1950).
40. *Sokoloff, B.; Eddy, W. H.;* Capillary fragility and stress. Monography Nr. 3 (F.C.S., USA 1952). Zit. in *Hartweg, H.*
41. *Sokoloff, B.; Redd, J. B.* and *Dutcher, R.:* Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *75:* 6–9
41. *Sokoloff, B.; Redd, J. B.* and *Dutcher, R.:* Capillary fragility and vitamin P protective action against radiation. Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. *75:* 6–9 (1950).
42. *Van Canegheim, P.* und *Dunjic, A.:* Die Bedeutung der Strahlenqualität für die temporäre Röntgenepilation. Hautarzt *8:* 370–373 (1961).
43. *Von Szent-Györgyi, A.:* zit. in *Kärcher, K. H..*
44. *Wismer, R.:* Die Wirkung von Trihydroxyaethylrutosid auf die Kapillarpermeabilität beim Menschen. Praxis *1963:* Nr. 46, 1412–1414.

Adresse des Autors: Dr. Zvi Zukerman, Dermatologische Universitätsklinik, *CH-4000 Basel* (Schweiz)